June 1987
(edited October 1992)

Nitrate/Nitrite

Guideline

The maximum acceptable concentration (MAC) for nitrate in drinking water is 45 mg/L. (In cases where nitrite is measured separately from nitrate, the concentration of nitrite should not exceed 3.2 mg/L.)

Identity, Use and Sources in the Environment

Nitrate (NO_3^-) and nitrite (NO_2^-) are naturally occurring ions that are ubiquitous in the environment. Both are products of the oxidation of nitrogen (which comprises roughly 78% of the atmosphere) by microorganisms in plants, soil or water and, to a lesser extent, by electrical discharges such as lightning.[1] Nitrate is the more stable form of oxidized nitrogen but can be reduced by microbial action to nitrite, which is moderately reactive chemically.

Nitrates are used widely as inorganic fertilizers; almost 400 million kilograms are sold annually in Canada.[2] Nitrates are also used in explosives, as oxidizing agents in the chemical industry and as food preservatives. Nitrites are used mainly as food preservatives, especially in cured meats.

Because of the relative stability of the nitrate ion, most nitrogenous materials in environmental media tend to be converted to nitrates. Therefore, all sources of nitrogen (including organic nitrogen, ammonia and fertilizers) should be considered as potential sources of nitrates. Sources of nitrates in water (particularly groundwater) include decaying plant or animal material, agricultural fertilizers, manure, domestic sewage or geological formations containing soluble nitrogen compounds.[3,4] Nitrites may be produced from excess ammonia in drinking water distribution systems that use chloramines, formed *in situ* from chlorine and ammonia, as a disinfectant.[5]

Because nitrate salts are very soluble, nitrate is highly mobile in soil and migrates readily to the water table when present in excess of the amount utilized by plants as an essential nutrient. Under anaerobic conditions, nitrate may be degraded to nitrite or denitrified.[3] Biological activity in the soil is very important in determining the ultimate fate of nitrate.

Exposure

Water

Nitrate levels in Canadian municipal water supplies are generally less than 5 mg/L.* For example, only six of 59 (10.2%) municipal water supplies sampled in New Brunswick in the summer of 1983 had nitrate levels greater than 4.4 mg/L, and only one of 59 (1.7%) had a nitrate concentration greater than 44 mg/L. In this survey, nitrite levels in the water supplies of most municipalities were below 0.03 mg/L, the highest level reported being 0.3 mg/L.[6] In a 1982 survey of water supplies in Nova Scotia, nitrate levels in 70% of samples of raw and treated water in municipal supplies at 143 sites in 69 communities were less than 0.05 mg/L. The maximum value recorded at one site was 2 mg/L.[7]

Nitrate levels in well water are often higher than those in surface water supplies. In a 1984 survey in an agricultural area of New Brunswick, nitrate concentrations in approximately 20% of the 300 wells sampled exceeded 44 mg/L; some seasonal variation in levels was apparent. Nitrite levels exceeded 3.3 mg/L in only one well at one particular point in time (when the well was contaminated by manure and surface water runoff in April).[8] In an Environment Canada survey of groundwater in the Fraser Valley of British Columbia, 60% of wells (450 samples in 125 locations) were found to have nitrate levels exceeding 45 mg/L. The maximum recorded concentration was 182 mg/L. Mean concentrations of nitrate in B.C. groundwater appear to have gradually increased between 1975 and 1990 because of increased population and intensive agricultural use.[9]

* Concentrations of nitrate and nitrite in water are often expressed in the literature in units of nitrate-nitrogen and nitrite-nitrogen, respectively, as follows: 1 mg nitrate-nitrogen/L = 4.43 mg nitrate/L, and 1 mg nitrite-nitrogen/L = 3.29 mg nitrite/L.

Nitrate contamination of groundwaters has also been reported in Ontario (at levels up to 467 mg/L)[4] and Manitoba (at concentrations up to 1063 mg/L).[10]

Food

Vegetables such as beets, celery, lettuce, radishes and spinach contribute about 85 to 90% of an adult's dietary intake of nitrate, with nitrate levels ranging from 1700 to 2400 mg/kg food.[11] Small amounts of nitrates may also be present in fish and dairy products such as cheese. Baked goods and cereals, beets, corn, spinach and turnip greens are major sources of nitrite (2.0 to 4.0 mg/kg food). In Canada, the concentration of nitrates and nitrites in cured meat products has been decreasing as a result of the regulation of such food additives;[12] in the United States, the intake of nitrate/nitrite from cured meats has been estimated to be approximately 10% of dietary intake.[13]

Average daily intakes from food in Canada have been estimated to be 44.3 mg for nitrate and 0.50 mg for nitrite based on a survey of dietary habits.[14] These are consistent with, and in the lower end of the range of, dietary intakes estimated by the World Health Organization (43 to 131 mg/d)[15] and the U.S. Environmental Protection Agency (40 to 100 mg/d).[13]

Air

The annual average concentration of nitrates in ambient air was 0.88 µg/m^3 in 1990 for 34 communities in 50 sampling locations across Canada.16 Based on this, the average daily intake of nitrates resulting from inhalation can be estimated to be 18 µg for an adult (daily respiratory volume 20 m^3) and 1.8 µg for an infant (daily respiratory volume 2 m^3). In the United States, intake via air was estimated to range from 25 to 70 µg/d for an adult.[13]

Relative Contributions to Intake

The total daily intake of nitrates by adults is estimated to be 51 mg (44.3 mg from food[14] and 6.8 mg from drinking water containing nitrate at a concentration of 4.5 mg/L), or 0.7 mg/kg bw for a 70-kg adult. Ambient air provides a negligible contribution to this total daily intake.

For adults, food is generally the main source of ingested nitrate and nitrite unless drinking water concentrations are above average. In the above calculation of total daily intake using an average concentration in drinking water, food contributes 87% and drinking water 13% to total daily intake. Consumption of 1.5 L of drinking water containing nitrate at concentrations greater than 30 mg/L would contribute more than 50% of a total daily intake of 99 mg (44.3 mg from food and 45 mg from drinking water).

For bottle-fed infants, water used in the preparation of infant formula is generally the main source of nitrates. Consumption of 0.6 L of drinking water containing 4.5 mg/L could contribute 2.7 mg/d or about 0.7 mg/kg bw for a 3- to 5-kg infant. Consumption of water containing 45 mg/L could contribute 27 mg/d or about 7 mg/kg bw. Vegetables such as spinach introduced into the diet at an early age may also contribute to the nitrate/nitrite intake for this population.

Analytical Methods and Treatment Technology

Nitrate and nitrite may be determined in water samples by ion chromatography, in which the ions are separated by ion exchange, converted to their highly conductive acid forms and measured by conductivity.[5,17] The detection limit is 0.1 mg/L as nitrogen.[17] Reduction of nitrate to nitrite by cadmium or hydrazine may also be used for determination of nitrate and nitrite at concentrations up to 45 mg/L, with detection limits of 0.04 mg/L for both methods.[17] A nitrate-selective electrode method is also suitable for nitrate and has a wide range of applicability, from 0.5 to several thousand milligrams per litre.[17] The method of choice would depend on the concentration range expected and on possible interferences from other ions present.

Treatment technologies for removing nitrates and nitrites from drinking water include ion exchange and reverse osmosis.[5,18,19] In one full-scale ion exchange plant, the nitrate concentration was reduced from 16 to 2.6 mg/L.[20] Other treatment methods such as biological denitrification and electrodialysis have also been suggested. Nitrite is normally rapidly oxidized to nitrate in the presence of oxygenated water, and the removal of nitrite may be facilitated by the addition of oxidation agents, if required.[5]

Health Effects

Metabolism

Ingested nitrate is readily absorbed in the upper small intestine and is distributed rapidly throughout the body. Roughly 25% is recirculated into the saliva, where approximately 20% is reduced to nitrite by the oral microflora.[12] If the pH of the stomach is elevated (e.g., in bottle-fed infants, who have low gastric acidity), the growth of nitrate-reducing bacteria is allowed and nitrates are converted to nitrites.[21] Nitrite production increases with age[22] and is enhanced during bacterial infections causing diarrhoea.[21]

Nitrites are rapidly absorbed both in the stomach and in the small intestine. Nitrites may react in the stomach with secondary or tertiary amines and amides present in foods such as cheese or meat to form N-nitroso compounds.[23]

Endogenous synthesis of nitrates, estimated to be about 62 mg/d, occurs in the stomach.[5] This synthesis is greatly increased during gastrointestinal infections, and large amounts of nitrites may also be synthesized depending upon the type of infection.

The human mammary gland does not appear to concentrate nitrate.[24] Transplacental transport of nitrites has been demonstrated in rats in laboratory studies.[25]

Under normal conditions, 80 to 100% of nitrate ingested by infants is excreted in the urine. Urinary excretion of nitrate by adults ranges from 60 to 65% of the amount ingested, with the remainder excreted as ammonia or urea.[15,26] Nitrite is not normally found in urine.

Methaemoglobinaemia

The toxicity of nitrate is thought to be due to its reduction to nitrite. Methaemoglobinaemia, the most commonly reported toxic effect of the ingestion of nitrate-contaminated drinking water, is a condition resulting from the oxidation (by nitrite) of reduced iron, Fe^{2+}, in haemoglobin, the oxygen carrier of mammalian blood, to its oxidized form, Fe^{3+}. The resulting methae-moglobin (MeHb) is unable to release oxygen to body tissues because of its high dissociation constant.[3]

Normal MeHb levels in human blood range from 1 to 3%. Reduced oxygen transport is noted clinically when MeHb concentrations reach 10% or more. Symptoms are cyanosis and, at MeHb concentrations of 80% or more, asphyxia and death. Infants less than three months of age are more susceptible to methaemoglobinaemia than older infants, children or most adults, with the exception of pregnant women and persons with genetically controlled deficiencies of the enzymes glucose-6-phosphate dehydrogenase or methaemoglobin reductase. Reasons for the greater susceptibility of young infants include their readily oxidizable foetal haemoglobin, their depressed methaemoglobin reductase activity and their incompletely developed capacity to secrete gastric acid and increased susceptibility to gastroenteritis, both of which permit nitrate-reducing bacteria in the gastrointestinal tract to convert nitrate to nitrite.[27]

Between 1945 and 1970, some 2000 cases of methaemoglobinaemia were reported in the world literature.[25] In three early surveys (the United States in 1951, 14 countries in 1962 and Germany in 1964), cases usually involved infants under three months of age and were generally associated with nitrate levels in drinking water greater than 100 mg/L.[15] Epidemiological evidence gathered in the 1951 study indicated that no cases of methaemoglobinaemia had been reported in the United States when water containing nitrate at concentrations below 45 mg/L had been consumed.[28] Very few cases (3.0% and 4.4%, respectively) of methaemoglobinaemia were reported at nitrate concentrations below 50 mg/L in the 1962 and 1964 surveys. However, the nitrate concentrations were unknown in 32%, 56% and 67% of the cases in the three surveys, respectively, and bacterial infections, which greatly increase endogenous nitrate and nitrite synthesis, were not considered as confounding factors.[15]

In Hungary in 1975 to 1977, 190 cases of methaemoglobinaemia were reported, 94% in infants less than three months of age. The nitrate level in drinking water was more than 100 mg/L in 92% of cases and between 40 and 100 mg/L in the remaining 8%.[15] In 1982, 96 cases of methaemoglobinaemia were reported. All cases were associated with privately dug wells, and 92% of the patients were three months of age or younger. Nitrate levels in drinking water were above 100 mg/L in 93% of cases and between 40 and 100 mg/L in the remaining 7%.[15]

The prevalence of subclinical methaemoglobinaemia (<10% MeHb) in infants as related to ingestion of nitrate in drinking water has also been examined. In a study of 256 Californian infants less than six months of age, there was no association between the frequency of elevated MeHb levels and nitrate intake, calculated from the history of ingestion and measured levels in well water (which occasionally exceeded 44 mg/L) and formula.[29] The highest MeHb levels (>6% MeHb) were found in babies with respiratory illness or diarrhoea. In Israel, there were no differences between the mean MeHb levels in 1702 infants from communities with well water containing 50 to 90 mg nitrate/L and in 758 infants from control areas (5 mg/L in the water supply).[25] However, only 6% of the infants studied received formula made up with tap water; the remainder were breast-fed and/or received cows' milk. In contrast, in a study of 486 Southwest African/Namibian infants, there was a strong association between nitrate concentrations in drinking water and MeHb levels. In the "high exposure" region (>20 mg nitrate/L), 33% of infants had more than 3% MeHb; in the "low exposure" region (<20 mg nitrate/L), MeHb levels in only 13% of the infants exceeded this value.[30]

Older children appear to be less susceptible than young infants to methaemoglobinaemia. For example, in a recent U.S. study of 102 children one to eight years of age, there was no association between MeHb levels and ingestion of water with nitrate concentrations ranging from 44 to 500 mg/L.[27] In contrast, an average MeHb level of 5.3% was reported for 11 Russian school-children aged 12 to 14 ingesting drinking water containing a mean nitrate level of 105 mg/L. This was a statistically significant increase ($p < 0.001$) over the mean level (0.75% MeHb) in 10 children drinking water with lower concentrations (mean 8 mg/L). The authors

also reported slowing of conditioned motor reflexes in response to visual and auditory stimuli in the high exposure group.[31]

It is difficult to interpret quantitative data on the association between nitrate/nitrite intake and infantile methaemoglobinaemia, for several reasons. Reported data on nitrate levels in drinking water associated with methaemoglobinaemia are often inaccurate, particularly when samples for analysis are obtained weeks or months after the acute illness, during which time the nitrate concentration may have changed considerably. In addition, the sources of the drinking water consumed by the affected infants in most studies were shallow wells that were almost certainly contaminated with bacteria; this confounding factor complicates interpretation of the data, because infections may increase endogenous nitrate and nitrite synthesis. As well, most studies did not take into account any additional intakes of nitrate or nitrite from other sources. Finally, the nitrate level in water is only one factor in the etiology of methaemoglobinaemia (e.g., intake of vitamin C may be important[15]), and there are also large variations in individual susceptibility.

Carcinogenicity

In the human stomach, nitrites can react with nitrosatable compounds, such as amides and amines, to form N-nitroso compounds. Some N-nitroso compounds are potent carcinogens in animal species[23,32] and are therefore probably carcinogenic in humans.[33]

Epidemiological evidence linking intake of nitrite and nitrate with gastric cancer in humans has been equivocal, with some studies indicating a positive correlation[34,35] and others showing no such association.[36,37]

Some evidence for an association between the ingestion of nitrate and the incidence of stomach cancer has been obtained in descriptive epidemiological studies conducted in Chile (133 to 499 ppm in vegetables);[36,38] Colombia (<40 mg/L in well water);[39] England (90 mg/L,[40] 25 mg/L[41] and 50 mg/L[42] in drinking water); Italy (<20 mg/L in drinking water);[43] Denmark (<30 mg/L in drinking water);[44] Hungary (<100 mg/L in drinking water);[45] and Singapore (215 mg/d in food).[35] In contrast, no evidence of an association between ingestion of nitrate and stomach cancer was obtained in descriptive epidemiological studies conducted in France (93% under 43 mg/L in drinking water)[46] and the United Kingdom (<50 mg/L in drinking water;[47] and total nitrate intake 69.4 to 124.9 mg/d, total nitrite intake 4.67 to 7.06 mg/d[37]).

Individual exposure to nitrate has not been estimated in any of the descriptive epidemiological studies conducted to date, nor have confounding factors such as intake of vitamin C (a well-known inhibitor of the nitrosation reaction[21]), gastric acidity, concurrent bacterial infection and the decline in mortality rates due to gastric cancer in recent decades[22,47] been adequately taken into account. Closer examination of some of the above descriptive studies reveals inconsistencies that reduce the significance of the positive associations; for example, biological monitoring in several studies revealed high nitrate levels in people from both low-risk and high-risk groups.[15,36,39,44]

Few case–control (analytical) studies on cancer and nitrates or nitrites have been carried out. In a Canadian case–control study on diet and stomach cancer,[34] 246 cases from Manitoba, Newfoundland and Metropolitan Toronto were matched to 246 randomly selected controls from the same areas. Daily consumption of nitrates, nitrites, vitamins, fresh vegetables, preserved meat, etc. was estimated from a detailed diet history questionnaire. Nitrates from food were associated with a decreased risk of gastric cancer (odds ratio [OR] = 0.66, $p = 0.00002$), whereas nitrites from food were associated with an increased risk (OR = 1.7, $p = 0.0006$). Other factors that reduced risk included vitamin C and citrus fruit; this could possibly explain the reduction in risk from nitrates, most of which came from green leafy vegetables high in vitamin C. Nitrate intake from drinking water was not examined, other than the observation of a slight decrease in risk for those on public water supplies compared with those on private wells (OR = 0.86, $p = 0.03$).

In a case–control study of gastric cancer precursor lesions conducted in a high-risk black population in southern Louisiana, higher gastric juice nitrate concentrations were associated with more severe lesions in one population, whereas the reverse trend was observed in a second population.[48] The authors suggested that this phenomenon was attributable to the different sources of nitrates in the two populations: in the first population, nitrate came mostly from drinking water, whereas in the second population, nitrate came mostly from fresh fruits and fresh green, leafy vegetables, which apparently exerted a protective effect.

There has been no evidence from chronic animal studies conducted to date that nitrate is carcinogenic.[12,49] The results from animal studies on the carcinogenicity of nitrites have been contradictory. In a review of a number of animal carcinogenicity studies to 1980 (most of which were judged inadequate), the U.S. National Academy of Sciences judged that there was insufficient evidence to conclude that either nitrate or nitrite was carcinogenic.[12]

Several studies in rats fed sodium nitrite in the diet or via drinking water have found an increased incidence of tumours,[50,51] whereas others have failed to show a positive link between nitrite intake and tumour incidence.[49,52] For example, a small but statistically

significant increase in squamous papillomas of the forestomach was observed in eight of 45 (18%) MRC Wistar rats receiving 3000 mg sodium nitrite/L in drinking water for at least one year and maintained for life; only two of 91 (2%) controls developed these tumours.[50] Benign liver tumours were also induced in male Wistar rats receiving 800 and 1600 mg sodium nitrite/kg food (approximately 40 and 80 mg/kg bw) for 92 weeks; at the end of the dosing period, the incidence of tumours in the high-dose group (5/19) was statistically significantly elevated ($p < 0.05$) over that (0/19) in the controls. It should be noted that only a few animals of one sex were tested in this study.[51]

In contrast, in two studies in which sodium nitrite was administered to F344 rats in drinking water for two years at levels of 1250 or 2500 mg/L and sodium nitrate was given in the diet at levels of 2.5 or 5%, a significant protective effect was observed; there was a significant decrease in tumour incidence in the high-dose females given nitrite compared with controls, and a reduction in the incidence of mononuclear cell leukaemias in the experimental groups was observed in both studies. Although a variety of tumours occurred in all groups, including controls, they were not considered to be dose-related.[49] In a study in which sodium nitrite was fed to male F344 rats in the diet at dose levels of 0.2 or 0.5% for up to 115 weeks, the incidence and time of onset of tumours (lymphomas, leukaemias and testicular interstitial cell tumours) were reduced in a dose-related manner, which correlated with a similar trend in body weights.[52]

Mutagenicity

Nitrate is not mutagenic in bacteria and mammalian cells *in vitro*.[26] Nitrate contamination of drinking water was found not to be associated with peripheral lymphocyte sister chromatid exchange frequencies in humans.[53] Chromosomal aberrations were observed in the bone marrow of rats after oral nitrate uptake, but this could have been due to exogenous N-nitroso compound formation.[26]

There is some evidence that nitrites or nitrosation reaction products are mutagenic. Sodium nitrite induced cytogenetic damage *in vivo* in rats, mice and rabbits and *in vitro* in BSC-1 and HeLa cells.[54] Addition of nitrite to normal human fasting gastric juice at levels close to 30 times those obtained after a nitrite-rich meal caused mutation in *Salmonella typhimurium* strain TA1537.55 There is also evidence from experiments with embryonic cells of Syrian golden hamsters that nitrites are transplacental mutagens.[56]

Reproductive Effects and Teratogenicity

The results of a recent Australian study of 218 case–control pairs suggested that there may be an association between the estimated nitrate concentration of water consumed during pregnancy and congenital malformations. A nearly threefold increase in risk of bearing a malformed child was reported for women who drank water containing 5 to 15 mg nitrate/L; the increase was fourfold for levels greater than 15 mg/L.[57] The accuracy of the estimated nitrate levels in this study has, however, been questioned.[58] In addition, the elevation in risk for all malformations observed in this study seemingly weakens the hypothesis that nitrates are causally associated with these anomalies. Moreover, the findings have not been confirmed by the preliminary results of an ecological epidemiological study in eastern England[59] and a case–control study in New Brunswick.[60] In the latter, nitrate concentrations in the water supply were not statistically associated with central nervous system birth defects. Although the direction of the causal association (risk odds ratio = 1.04, 1.22 and 2.30 for exposure to levels of 1.25, 6.25 and 26 mg/L, respectively) was the same as that reported in the Australian study, the strength of the association was not as great.

Nitrite has not been found to be teratogenic in rats administered 80 mg/kg bw on day 15 of pregnancy[61] or in mice administered 80 or 110 mg/kg bw during pregnancy.[62] However, overall progeny yield was significantly reduced, and there were small decremental effects on litter size, perinatal survival and weanling weight following administration of 1 g sodium nitrite/L in drinking water to mice before and during pregnancy.[63] Transient increases in MeHb level and impaired motor function have also been observed in weanling mice of mothers exposed to 110 mg sodium nitrite/kg bw during pregnancy.[62]

Other Effects

The results of preliminary studies indicate that there may be some behavioural effects associated with the ingestion of nitrate in drinking water; this aspect warrants further study. The results of a limited study of a small number of subjects in the former Soviet Union indicated that the conditioned motor reflexes of 39 children ingesting drinking water containing approximately 105 mg nitrate/L were significantly slower than those of 20 children drinking water with lower concentrations (approximately 8 mg nitrate/L).[31] Small changes in perceptual vigilance have also been observed in 20 female adult subjects administered a high sublingual dose of sodium nitrate (0.1 mL containing 22 500 ppm).[64]

A significant reduction of overall motor activity in mice exposed to 1500 or 2000 mg sodium nitrite/L in drinking water has been reported, and irreversible brain electrical changes have been noted in rats following chronic exposure to 100 mg sodium nitrate/L.[25]

Classification and Assessment

Although an association between the ingestion of nitrate/nitrite in drinking water and gastric cancer has been observed in some of the descriptive and analytical epidemiological studies conducted to date, no firm conclusions concerning causality can be drawn because of the limitations of the available data. There is, however, some concern about an increased risk of cancer in humans because of the fact that nitrites derived from nitrates may react with certain foods *in vivo* to form carcinogenic N-nitroso compounds. Nitrate has not been found to be carcinogenic in chronic animal studies; the results of similar investigations with nitrite have been equivocal. Nitrate/nitrite have, therefore, been included in Group IIIA (possibly carcinogenic to humans), although the weight of evidence is weak.

For compounds classified in Group IIIA, the acceptable daily intake (ADI) is normally derived on the basis of division of a no-observed-adverse-effect level (NOAEL) or a lowest-observed-adverse-effect level (LOAEL) by appropriate uncertainty factors.

The critical effect associated with the ingestion of nitrate/nitrite in drinking water is methaemoglobinaemia, the development of which requires the presence of nitrite. The most sensitive subpopulation is infants less than three months of age.

It is difficult to establish a LOAEL or NOAEL for infantile methaemoglobinaemia because of difficulties in interpretation of data, as discussed earlier. Although reported data on nitrate levels in drinking water associated with methaemoglobinaemia are often inaccurate, it can be concluded that most cases of clinical infantile methaemoglobinaemia associated with the ingestion of nitrate in drinking water have occurred at levels exceeding 100 mg nitrate/L; this level is therefore considered to be the LOAEL. Although levels as low as 40 mg/L were found to be associated with elevated MeHb levels in two Hungarian studies,[15] most, if not all, cases were associated with privately dug wells and quite likely involved bacterial contamination, which would greatly increase the conversion of nitrate to nitrite.

Increases in subclinical MeHb levels (<10%) have been reported in infants ingesting drinking water containing nitrate at concentrations as low as 20 mg/L;[30] however, this study was carried out in a developing country, where bacterial contamination of the drinking water is likely and other dietary conditions are different from those in Canada. As well, such an association has not been observed in other studies of infants consuming drinking water with higher nitrate levels (e.g., 50 to 90 mg/L).[25] The significance, if any, of these subclinical MeHb levels in infancy and childhood remains unclear.[15]

An early U.S. study found that no cases of methaemoglobinaemia had been reported following consumption of water containing less than 45 mg nitrate/L.[28] This is therefore considered as the NOAEL and is consistent with other studies in which the NOAELs are in the range 40 to 50 mg/L.[15]

Rationale

On the basis of the available data, a maximum acceptable concentration (MAC) for nitrate in drinking water of 45 mg/L, expressed as nitrate, is reaffirmed/recommended. (This is equal to 10 mg/L as nitrate-nitrogen.) This value has been derived based on the NOAEL for infantile methaemoglobinaemia of 45 mg/L observed in a North American population.

The application of an uncertainty factor to this NOAEL is not deemed necessary, for a number of reasons: the NOAEL applies to the most susceptible and sensitive subgroup of the population (bottle-fed infants less than three months of age) and therefore will be protective of the general population; most infants exhibit no signs of toxicity until the LOAEL (approximately twice the NOAEL) is reached; there is evidence that numerous other environmental factors (e.g., vitamin C intake) play an important role in the etiology of nitrate- and nitrite-related diseases; and most studies failed to account for such confounding factors as bacterial contamination of the drinking water, which could have been responsible for much of the observed methaemoglobinaemia at higher levels. These same dietary and environmental factors are important in the conversion of nitrate to nitrite and the possible production of carcinogenic N-nitroso compounds from nitrite.

Although the guideline is based principally on effects in the most sensitive subgroup (i.e., infants), it is considered prudent to minimize exposure of the entire population to nitrate owing to suggestive evidence of an association in several populations between gastric cancer and moderate levels of nitrate in drinking water. The guideline is therefore intended to apply to both children and adults.

Nitrite is directly toxic and is converted endogenously from nitrate at an average rate of 5 to 10%. A relative potency for nitrite and nitrate of 10 to 1 (on a molar basis) with respect to methaemoglobinaemia formation has been suggested,[65] and an uncertainty factor of 10 should be applied to the NOAEL for nitrate to derive a guideline for nitrite. A maximum of 3.2 mg nitrite/L is therefore recommended in cases where nitrite and nitrate are determined separately.

References

1. Beatson, C.G. Methaemoglobinaemia—Nitrates in drinking water. Environ. Health, 86: 31 (1978).

2. Agriculture Canada. Canadian fertilizer consumption, shipments and trade, 1990/1991. Policy Branch, Ottawa (1991).

3. Adam, J.W.H. Health aspects of nitrate in drinking-water and possible means of denitrification (literature review). Water SA, 6: 79 (1980).

4. Egboka, B.C.E. Nitrate contamination of shallow groundwaters in Ontario, Canada. Sci. Total Environ., 35: 53 (1984).

5. World Health Organization. Analytical and water treatment methods for health-based guideline values. Report on a WHO consultation, Medmenham, U.K., 27–29 January. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1992).

6. Environment New Brunswick. Chemistry of municipal water supplies in New Brunswick. Internal Report D83-01, Fredericton (1983).

7. Nova Scotia Department of Health. Chemical quality. Municipal water supplies. Halifax (1982).

8. Ecobichon, D.J., Allen, M. and Hicks, R. The contamination of groundwater by agrochemicals as determined by a well water quality study in Carleton County: a report, 1984–1985. New Brunswick Department of Health, Fredericton, June (1985).

9. Liebscher, H., Hii, B. and McNaughton, D. Nitrate and pesticide contamination of ground water in the Abbotsford aquifer, southwestern British Columbia. Inland Waters Directorate, Environment Canada, Vancouver (1992).

10. Kjartanson, K. Memorandum to Dr. P. Toft, Department of National Health and Welfare, dated 2 June, from K. Kjartanson, Environmental Management, Manitoba Environment and Workplace Safety and Health (1986).

11. Corre, W.J. and Breimer, T. Nitrate and nitrite in vegetables. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, Wageningen (1979).

12. Committee on Nitrite and Alternative Curing Agents in Food. The health effects of nitrate, nitrite, and N-nitroso compounds. National Research Council, National Academy Press, Washington, DC (1981).

13. U.S. Environmental Protection Agency. Nitrate and nitrite. Proposed rules. Fed. Regist., 50(219): 48972 (1985).

14. Choi, B.C.K. N-nitroso compounds and human cancer: a molecular epidemiologic approach. Am. J. Epidemiol., 121(5): 737 (1985).

15. World Health Organization. Health hazards from nitrates in drinking-water. Report on a WHO meeting. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1985).

16. Environment Canada. National Air Pollution Surveillance (NAPS) annual summary 1990. Environmental Protection Service Report EPS 7/AP/23 (1992).

17. American Water Works Association/American Public Health Association/Water Pollution Control Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 17th edition. American Public Health Association, Washington, DC (1989).

18. Department of National Health and Welfare. Guidelines for Canadian drinking water quality. Water treatment principles and applications: a manual for the production of drinking water. Working draft. Ottawa (1992).

19. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations—unregulated contaminants monitoring and synthetic organic chemicals and inorganic chemicals. Fed. Regist., 56(20): 3526 (1991).

20. Lauch, R.P. and Guter, G.A. Ion exchange for the removal of nitrate from well water. J. Am. Water Works Assoc., 78(5): 256 (1986).

21. Hartman, P.E. Review: putative mutagens and carcinogens in foods. I. Nitrate/nitrite ingestion and gastric cancer mortality. Environ. Mutagen., 5: 111 (1983).

22. Turek, B., Hlavsova, D., Tucek, J., Waldman, J. and Cerna, J. The fate of nitrates and nitrites in the organism. IARC Sci. Publ., 31: 625 (1980).

23. Broitman, S.A., Velez, H. and Vitale, J.J. A possible role of iron deficiency in gastric cancer in Colombia. Adv. Exp. Med. Biol., 135: 155 (1981).

24. Green, L.C., Tannenbaum, S.R. and Fox, J.G. Nitrate in human and canine milk. N. Engl. J. Med., 306: 1367 (1982).

25. Shuval, H.I. and Gruener, N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. Am. J. Public Health, 62: 1045 (1972).

26. Speijers, G.J.A., Van Went, G.F., Van Apeldoorn, M.E., Montizaan, G.K., Janus, J.A., Canton, J.H., Van Gestel, C.A.M., Van der Heijden, C.A., Heijna-Merkus, E., Knaap, A.G.A.C., Luttik, R. and De Zwart, D. Integrated criteria document nitrate. Appendix to Report No. 758473012, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, The Netherlands (1989).

27. Craun, G.F., Greathouse, D.G. and Gunderson, D.H. Methaemoglobin levels in young children consuming high nitrate well water in the United States. Int. J. Epidemiol., 10: 309 (1981).

28. Walton, R. Survey of literature relating to infant methaemoglobinaemia due to nitrate-contaminated water. Am. J. Public Health, 41: 986 (1951).

29. Shearer, L.A., Goldsmith, J.R., Young, C., Kearns, O.A. and Tamplin, B.R. Methemoglobin levels in infants in an area with high nitrate water supply. Am. J. Public Health, 62: 1174 (1972).

30. Super, M., de V. Heese, H., MacKenzie, D., Dempster, W.S., du Plessis, J. and Ferreira, J.J. An epidemiological study of well-water nitrates in a group of South West African/Namibian infants. Water Res., 15: 1265 (1981).

31. Petukhov, N.I. and Ivanov, A.V. Investigation of certain psychophysiological reactions in children suffering from methemoglobinemia due to nitrates in water. Hyg. Sanit., 35: 29 (1970).

32. Hathcock, J.N. Nutritional toxicology. Vol. I. Academic Press, New York, NY (1982).

33. Fraser, P. Nitrates: epidemiological evidence. IARC Sci. Publ., 65: 183 (1985).

34. Risch, H.A., Jain, M., Choi, N.W., Fodor, J.G., Pfeiffer, C.J., Howe, G.R., Harrison, L.W., Craib, K.J.P. and Miller, A.B. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am. J. Epidemiol., 122: 947 (1985).

35. Dutt, M.C., Lim, H.Y. and Chew, R.K.H. Nitrate consumption and the incidence of gastric cancer in Singapore. Food Chem. Toxicol., 25(7): 515 (1987).

36. Armijo, R., Gonzalez, A., Orellana, M., Coulson, A.H., Sayre, J.W. and Detels, R. Epidemiology of gastric cancer in Chile: 2. Nitrate exposure and stomach cancer frequency. Int. J. Epidemiol., 10: 57 (1981).

37. Forman, D., Al-Dabbagh, S. and Doll, R. Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. Nature, 313: 620 (1985).

38. Armijo, R., Orellana, M., Medina, E., Coulson, A.H., Sayre, J.W. and Detels, R. Epidemiology of gastric cancer in Chile: 1. Case–control study. Int. J. Epidemiol., 10: 53 (1981).

39. Cuello, C., Correa, P., Haenszel, W., Gordillo, G., Brown, C., Archer, M. and Tannenbaum, S. Gastric cancer in Colombia. 1. Cancer risk and suspect environmental agents. J. Natl. Cancer Inst., 57: 1015 (1976).

40. Hill, M.J., Hawksworth, G.M. and Tattersall, G. Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach. Br. J. Cancer, 28: 562 (1973).

41. Fraser, P. and Chilvers, C. Health aspects of nitrate in drinking water. Sci. Total Environ., 18: 103 (1981).

42. Clough, P.W.L. Nitrates and gastric carcinogenesis. Minerals Environ., 5: 91 (1983).

43. Gilli, G., Corrao, G. and Favilli, S. Concentrations of nitrates in drinking water and incidence of gastric carcinomas: first descriptive study of the Piemonte Region, Italy. Sci. Total Environ., 34: 35 (1984).

44. Jensen, O.M. Nitrate in drinking water and cancer in Northern Jutland, Denmark, with special reference to stomach cancer. Ecotoxicol. Environ. Saf., 6: 258 (1982).

45. Juhasz, L., Hill, M.J. and Nagy, G. Possible relationship between nitrate in drinking water and incidence of stomach cancer. IARC Sci. Publ., 31: 619 (1980).

46. Vincent, P., Dubois, G. and Leclerc, H. Nitrate in drinking water and cancer mortality. Epidemiological study in the north of France. Rev. Epidemiol. Santé Publique, 31: 199 (1983).

47. Beresford, S.A.A. Is nitrate in the drinking water associated with the risk of cancer in the urban UK? Int. J. Epidemiol., 14: 57 (1985).

48. Fontham, E., Zavala, D., Correa, P., Rodriguez, E., Hunter, F., Haenszel, W. and Tannenbaum, S.R. Diet and chronic atrophic gastritis: a case–control study. J. Natl. Cancer Inst., 76: 621 (1986).

49. Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y. and Odashima, S. Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. Food Chem. Toxicol., 20: 25 (1982).

50. Mirvish, S.S., Bulay, O., Runge, R.G. and Patil, K. Study of the carcinogenicity of large doses of dimethylnitramine, N-nitroso-L-proline, and sodium nitrite administered in drinking water to rats. J. Natl. Cancer Inst., 64: 1435 (1980).

51. Aoyagi, M., Matsukura, N., Uchida, E., Kawachi, T., Sugimura, T., Takayama, S. and Matsui, M. Induction of liver tumors in Wistar rats by sodium nitrite given in pellet diet. J. Natl. Cancer Inst., 65: 411 (1980).

52. Grant, D. and Butler, W.H. Chronic toxicity of sodium nitrite in the male F344 rat. Food Chem. Toxicol., 27(9): 565 (1989).

53. Kleinjans, J.C.S., Albering, H.J., Marx, A., van Maanen, J.M.S., van Agen, B., ten Hoor, F., Swaen, G.M.H. and Mertens, P.L.J.M. Nitrate contamination of drinking water: evaluation of genotoxic risk in human populations. Environ. Health Perspect., 94: 189 (1991).

54. Luca, D., Luca, V., Cotor, F. and Rileanu, L. *In vivo* and *in vitro* cytogenetic damage induced by sodium nitrite. Mutat. Res., 189: 333 (1987).

55. Gatehouse, D.G. and Tweats, D.J., Mutagen formation after the addition of nitrite to normal human gastric juice. Carcinogenesis, 3: 597 (1982).

56. Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. and Mori, M. Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. Mutat. Res., 66: 149 (1979).

57. Dorsch, M.M., Scragg, R.K.R., McMichael, A.J., Baghurst, P.A. and Dyer, K.F. Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case–control study. Am. J. Epidemiol., 119: 473 (1984).

58. Arbuckle, T.E., Hewitt, D. and Sherman, G.J. Re: "Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case–control study." Am. J. Epidemiol., 124: 344 (1986).

59. Fraser, P. Personal communication. Epidemiological Monitoring Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, U.K. (1987).

60. Arbuckle, T.E. Water nitrates and CNS birth defects in New Brunswick 1973–1983. M.Sc. thesis, University of Toronto, Toronto, September (1986).

61. Khera, K.S. Reduction of teratogenic effects of ethylenethiourea in rats by interaction with sodium nitrite *in vivo*. Food Chem. Toxicol., 20: 273 (1982).

62. Kinoshita, S. Effects of sodium nitrite administered to the pregnant mice on the motor function of their weanlings. Nippon Koshu Eisei Zasshi, 29: 510 (1982).

63. Anderson, L.M., Giner-Sorolla, A., Ebeling, D. and Budinger, J.M. Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 19: 311 (1978).

64. Rotton, J., Tikofsky, R.S. and Feldman, H.T. Behavioral effects of chemicals in drinking water. J. Appl. Psychol., 67: 230 (1982).

65. World Health Organization. WHO guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Geneva (in press).

Juin 1987
(révisé en octobre 1992)

Le nitrate et le nitrite

Recommandation

La concentration maximale acceptable (CMA) de nitrate dans l'eau potable est de 45 mg/L. (Si le nitrite est mesuré séparément du nitrate, sa concentration ne devrait pas dépasser 3,2 mg/L.)

Propriétés physico-chimiques, utilisations et sources de contamination

Le nitrate (NO_3^-) et le nitrite (NO_2^-) sont des ions naturels présents partout dans l'environnement. Ils sont tous les deux le produit de l'oxydation de l'azote (qui représente en gros 78 pour cent de l'atmosphère) par les microorganismes dans les plantes, le sol ou l'eau et, dans une moindre mesure, par les décharges électriques comme la foudre.[1] Le nitrate est la forme oxydée de l'azote qui est la plus stable, mais il peut être réduit en nitrite, modérément réactif, par action microbienne.

Les nitrates sont très utilisés comme engrais minéraux, et plus de 400 millions de kilogrammes sont vendus chaque année au Canada.[2] Les nitrates sont également utilisés dans les explosifs, comme agents oxydants dans l'industrie chimique et comme agents de conservation. Les nitrites sont surtout utilisés comme agents de conservation, notamment dans les salaisons.

En raison de la stabilité relative de l'ion nitrate, la plupart des substances azotées de l'environnement ont tendance à se transformer en nitrates. Par conséquent, toutes les sources d'azote (notamment l'azote organique, l'ammoniaque et les engrais) devraient être considérées comme des sources potentielles de nitrates. Les sources de nitrates dans l'eau (en particulier les eaux souterraines) comprennent les matières animales et végétales en décomposition, les engrais agricoles, le fumier, les eaux usées domestiques et les formations géologiques contenant des composés azotés solubles.[3,4] Les nitrites peuvent provenir d'un excès d'ammoniaque dans les réseaux de distribution d'eau potable, lorsqu'on utilise des chloramines comme désinfectant ou lorsqu'il s'en forme *in situ* à partir de chlore et d'ammoniaque.[5]

Les nitrates étant des sels très solubles dans l'eau, l'ion est très mobile dans les sols et pénètre dans la nappe phréatique lorsque sa quantité dépasse ce que les plantes peuvent utiliser. Dans des conditions anaérobies, le nitrate peut se dégrader en nitrite ou même se dénitrifier.[3] L'activité biologique des sols est très importante pour le devenir ultime du nitrate.

Exposition

Eaux

Les concentrations de nitrate dans les eaux municipales canadiennes sont généralement inférieures à 5 mg/L.* Ainsi, six seulement des 59 (10,2 pour cent) réseaux de distribution d'eau du Nouveau-Brunswick échantillonnés à l'été 1983 avaient des concentrations de nitrate supérieures à 4,4 mg/L, et un seul des 59 (1,7 pour cent) avait une concentration de nitrate supérieure à 44 mg/L. Cette étude a permis aussi de constater que les concentrations de nitrite de la plupart des réseaux municipaux étaient inférieures à 0,03 mg/L, la concentration mesurée la plus élevée ayant été de 0,3 mg/L.[6] Lors d'une enquête effectuée en 1982 sur les réseaux de distribution d'eau de Nouvelle-Écosse, les concentrations de nitrate dans 70 pour cent des échantillons d'eau brute et traitée de services d'eau municipaux, à 143 sites dans 69 localités, étaient inférieures à 0,05 mg/L, la valeur maximale étant de 2 mg/L.[7]

Les concentrations de nitrate dans les eaux de puits sont souvent supérieures à celles que l'on trouve dans les eaux de surface. En 1984, une étude dans une zone agricole du Nouveau-Brunswick, a révélé des concentrations de nitrate dépassant 44 mg/L dans environ 20 pour cent des trois cents puits échantillonnés; il y avait aussi des variations saisonnières. La concentration de nitrite n'a dépassé 3,3 mg/L que dans un seul puits et à une seule période (contamination des eaux par le ruissellement d'eau et de purin en avril).[8] Selon une étude

* Les concentrations de nitrate et de nitrite dans l'eau sont souvent exprimées dans la littérature en «azote de nitrate» et «azote de nitrite». Les équivalents sont les suivants : 1 mg/L d'azote de nitrate = 4,43 mg/L de nitrate, et 1 mg/L d'azote de nitrite = 3,29 mg/L de nitrite.

d'Environnement Canada sur les eaux souterraines de la vallée du Fraser, en Colombie-Britannique, 60 pour cent des puits (450 échantillons à 125 endroits) avaient des concentrations de nitrate supérieures à 45 mg/L. La concentration maximale enregistrée a été de 182 mg/L. Les concentrations moyennes de nitrate dans les eaux souterraines de Colombie-Britannique semblent avoir augmenté graduellement de 1975 à 1990, en raison de l'augmentation de la population et d'une exploitation agricole intensive.[9] La contamination des eaux souterraines par le nitrate a également été signalée en Ontario (jusqu'à 467 mg/L)[4] et au Manitoba (jusqu'à 1 063 mg/L).[10]

Aliments

Les légumes comme les betteraves, le céleri, la laitue, les radis et les épinards représentent 85 à 90 pour cent de l'apport alimentaire de nitrate chez les adultes, les concentrations dans ces aliments pouvant être de l'ordre de 1 700 à 2 400 mg/kg.[11] Il peut également y avoir de petites quantités de nitrate dans le poisson et les produits laitiers comme le fromage. Les produits de boulangerie et les céréales, les betteraves, le maïs, les épinards et les feuilles de navet sont les principales sources de nitrite (de 2,0 à 4,0 mg/kg). Au Canada, la concentration de nitrate et de nitrite dans les salaisons diminue du fait de la réglementation concernant ces additifs alimentaires;[12] aux États-Unis, on a estimé que les salaisons représentaient environ 10 pour cent de l'apport alimentaire de nitrate et de nitrite.[13]

L'apport alimentaire quotidien moyen au Canada a été évalué à 44,3 mg pour le nitrate et 0,50 mg pour le nitrite en se basant sur une enquête concernant les habitudes alimentaires.[14] Cela se situe dans la partie inférieure de l'étendue estimative de l'Organisation mondiale de la santé (de 43 à 131 mg/jour)[15] et de l'Environmental Protection Agency des États-Unis (de 40 à 100 mg/jour).[13]

Air

La moyenne annuelle de la concentration de nitrates dans l'air ambiant était, en 1990, de 0,88 µg/m^3 dans 34 localités du Canada où avaient été installées 50 stations d'échantillonnage.[16] D'après cela, l'apport quotidien de nitrates par inhalation se situerait à 18 µg pour un adulte (volume respiratoire quotidien de 20 m^3) et 1,8 µg chez un nourrisson (volume respiratoire quotidien de 2 m^3). Aux États-Unis on a estimé que l'apport de l'air serait de l'ordre de 25 à 70 µg/jour pour un adulte.13

Contributions relatives à l'apport

L'ingestion quotidienne totale de nitrates chez les adultes est estimée à 51 mg (44,3 mg provenant des aliments[14] et 6,8 mg de l'eau potable si l'on estime sa concentration de nitrate à 4,5 mg/L), soit 0,7 mg/kg p.c. pour un adulte de 70 kg. La contribution de l'air ambiant est négligeable par rapport à cela.

Chez les adultes, la source principale de nitrate et de nitrite est l'alimentation, à moins que les concentrations dans l'eau potable ne soient anormalement élevées. Dans les calculs ci-dessus de l'apport quotidien total, où l'on a considéré une concentration moyenne dans l'eau potable, les aliments représentent 87 pour cent de l'apport et l'eau 13 pour cent. La consommation de 1,5 L d'eau contenant plus de 30 mg/L de nitrate porterait l'apport dû à l'eau à 50 pour cent de l'apport quotidien total qui serait alors de 99 mg (44,3 mg provenant des aliments et 45 mg de l'eau).

Pour les nourrissons, l'eau utilisée pour la préparation des laits maternisés est généralement la principale source de nitrates. La consommation de 0,6 L d'eau contenant 4,5 mg/L de nitrate en apporterait 2,7 mg/jour, soit environ 0,7 mg/kg p.c. pour un nourrisson de 3 à 5 kg. Si la concentration dans l'eau était de 45 mg/L, l'apport pourrait être de 27 mg/jour, soit environ 7 mg/kg p.c. Les légumes comme les épinards, qui sont souvent introduits très tôt dans le régime alimentaire, peuvent aussi contribuer à l'ingestion de nitrate et de nitrite dans cette population.

Méthodes d'analyse et techniques de traitement

Les ions nitrate et nitrite dans les échantillons d'eau peuvent être dosés par chromatographie ionique, méthode qui comporte la séparation des ions par échange ionique, leur conversion en formes acides hautement conductrices puis la mesure de la conductivité.[5,17] La limite de détection, exprimée en azote, est de 0,1 mg/L.[17] On peut aussi avoir recours à la réduction du nitrate en nitrite par le cadmium ou l'hydrazine, si les concentrations ne dépassent pas 45 mg/L; la limite de détection de ces deux méthodes est de 0,04 mg/L.[17] Pour l'ion nitrate il existe une électrode sélective que l'on peut employer dans une étendue considérable de concentrations allant de 0,5 à plusieurs milliers de milligrammes par litre.[17] La méthode de choix dépend de la concentration attendue et des perturbations possibles dues à la présence d'autres ions.

Pour éliminer les nitrates et les nitrites de l'eau potable, on peut utiliser l'échange d'ions ou l'osmose inverse.[5,18,19] Dans un système en vraie grandeur d'échange d'ions, on a pu ramener la concentration de nitrate de 16 à 2,6 mg/L.[20] D'autres méthodes comme la dénitrification biologique et l'électrodialyse ont également été proposées. Normalement, en présence d'eau bien oxygénée, l'ion nitrite est rapidement oxydé en ion nitrate, ce qui fait que, au besoin, on peut éliminer les nitrites en ajoutant des agents oxydants.[5]

Effets sur la santé

Métabolisme

Le nitrate ingéré est facilement absorbé par la partie supérieure de l'intestin grêle et rapidement distribué dans tout l'organisme. Environ 25 pour cent sont recirculés dans la salive, et 20 pour cent environ de ce qui est contenu dans celle-ci sont transformés en nitrite par la microflore buccale.[12] Si le Ph de l'estomac est élevé (p. ex., chez les nourrissons où l'acidité gastrique est faible), les bactéries réductrices prolifèrent et le nitrate se trouve converti en nitrite.[21] La production de nitrite augmente avec l'âge[22] et est stimulée par les infections bactériennes provoquant la diarrhée.[21]

Le nitrite est facilement absorbé dans l'estomac et dans l'intestin grêle. Dans l'estomac il peut réagir avec les amines secondaires et tertiaires, présentes dans les aliments comme le fromage ou la viande, pour former des composés N-nitrosés.[23]

L'estomac est le siège d'une synthèse endogène de nitrate, estimée à environ 62 mg/jour.[5] Cette synthèse augmente considérablement pendant les infections gastro-intestinales et, selon le type d'infection, on peut observer également la synthèse de grandes quantités de nitrites.

Chez les humains, le nitrate ne semble pas se concentrer dans les glandes mammaires.[24] Des études de laboratoire ont permis de prouver la migration transplacentaire du nitrite chez le rat.[25]

Dans les conditions normales, de 80 à 100 pour cent du nitrate ingéré par les nourrissons sont excrétés dans l'urine. Chez l'adulte, l'excrétion urinaire est de l'ordre de 60 à 65 pour cent de la quantité ingérée, le reste étant éliminé sous forme d'ammoniaque ou d'urée.[15,26] Normalement, on ne trouve pas de nitrite dans l'urine.

Méthémoglobinémie

On pense que la toxicité du nitrate est due à sa réduction en nitrite. La méthémoglobinémie, l'effet toxique le plus couramment signalé de l'ingestion d'eau potable contaminée par des nitrates, est un état résultant de l'oxydation (par le nitrite) du fer réduit, Fe^{2+}, présent dans l'hémoglobine, le véhicule de l'oxygène dans le sang des mammifères, en fer oxydé, Fe^{3+}. La méthémoglobine (MetHb) est alors incapable de fournir son oxygène aux tissus, en raison de la valeur élevée de sa constante de dissociation.[3]

Le taux normal de MetHb dans le sang humain est de l'ordre de 1 à 3 pour cent. On note une réduction dans le transport d'oxygène lorsque la concentration de MetHb atteint 10 pour cent ou plus. Les symptômes sont la cyanose et, aux concentrations de MetHb de 80 pour cent ou plus, l'asphyxie et la mort. Les nourrissons de moins de trois mois sont plus susceptibles à la méthémoglobinémie que les plus vieux, les enfants et la plupart des adultes, à l'exception des femmes enceintes et des personnes atteintes de carences génétiques en glucose-6-phosphate-déshydrogénase ou en méthémoglobine-réductase. Les raisons de la plus grande susceptibilité des jeunes nourrissons sont que l'hémoglobine foetale est plus facilement oxydable, que l'activité de la méthémoglobine-réductase est plus faible, que la capacité de production d'acide gastrique est incomplètement développée et qu'ils sont plus sujets aux gastro-entérites, ces deux dernières caractéristiques facilitant la transformation du nitrate en nitrite par les bactéries réductrices du nitrate.[27]

Entre 1945 et 1970, quelque 2 000 cas de méthémoglobinémie ont été signalés dans la littérature mondiale.[25] **Trois études antérieures (aux États-Unis en 1951, dans 14 pays en 1962 et en Allemagne en 1964), ont permis de constater que les cas signalés étaient principalement chez des nourrissons de moins de trois mois et qu'ils étaient associés à des concentrations de nitrate dans l'eau dépassant 100 mg/L.[15] Selon les données épidémiologiques de l'étude de 1951, aucun cas de méthémoglobinémie n'a été signalé aux États-Unis dans des endroits où la concentration de nitrate dans l'eau potable était inférieure à 45 mg/L.[28] Bien peu de cas (3,0 pour cent et 4,4 pour cent, respectivement) ont été signalés dans les études de 1962 et 1964 aux concentrations inférieures à 50 mg/L. Notons cependant que la concentration de nitrate dans l'eau était inconnue dans 32, 56 et 67 pour cent des cas pour ces trois études, dans l'ordre donné, et que les infections bactériennes, qui augmentent beaucoup la synthèse endogène de nitrate et de nitrite, n'ont pas été considérées comme un facteur influant.[15]**

En Hongrie, de 1975 à 1977, il y a eu 190 cas de méthémoglobinémie, dont 94 pour cent chez des nourrissons de moins de trois mois. La concentration de nitrate dans l'eau était supérieure à 100 mg/L dans 92 pour cent des cas et entre 40 et 100 mg/L dans les autres 8 pour cent.[15] En 1982, 96 cas de méthémoglobinémie ont été signalés. Tous étaient associés à des puits privés et 92 pour cent des patients avaient trois mois ou moins. Les concentrations de nitrate dans l'eau étaient supérieures à 100 mg/L dans 93 pour cent des cas et comprises entre 40 et 100 mg/L dans les autres 7 pour cent.[15]

La prévalence de la méthémoglobinémie subclinique (<10 pour cent de MetHb) chez les nourrissons et son lien avec la concentration de nitrate dans l'eau potable ont également été étudiés. Une étude sur 256 nourrissons californiens de moins de six mois n'a révélé aucun lien entre la fréquence de taux élevés de MetHb et l'ingestion de nitrate, calculée en fonction de l'ingestion et de la concentration mesurée dans l'eau de puits (qui, à l'occasion, pouvait dépasser 44 mg/L) et

dans les laits maternisés.[29] Les taux les plus élevés de MetHb (>6 pour cent de MetHb) ont été observés chez des nourrissons présentant des maladies respiratoires ou une diarrhée. En Israël, on n'a constaté aucune différence entre la MetHb moyenne chez 1 702 nourrissons de localités où l'eau de puits contenait entre 50 et 90 mg/L de nitrate et chez 758 nourrissons de régions témoins (5 mg/L de nitrate dans l'eau).[25] Toutefois, 6 pour cent seulement de ces nourrissons étaient nourris avec des laits maternisés préparés avec de l'eau du robinet, les autres étaient nourris au sein ou au lait de vache. Par contre, dans une étude sur 486 nourrissons du Sud-ouest africain (Namibie) on a constaté une forte association entre la concentration de nitrate dans l'eau potable et le taux de MetHb. Dans les régions à «haute exposition» (>20 mg/L de nitrate), 33 pour cent des nourrissons avaient plus de 3 pour cent de MetHb; dans les régions à «faible exposition» (<20 mg/L de nitrate), la MetHb ne dépassait cette valeur que chez 13 pour cent des nourrissons.[30]

Les enfants plus âgés semblent moins susceptibles que les nourrissons à la méthémoglobinémie. Ainsi, dans une récente étude américaine sur 102 enfants de un à huit ans, on n'a constaté aucune association entre le taux de MetHb et la consommation d'eau contenant entre 44 et 500 mg/L de nitrate.[27] Par contre, on a signalé un taux moyen de MetHb de 5,3 pour cent chez onze enfants russes de douze à quatorze ans consommant une eau contenant en moyenne 105 mg/L de nitrate. C'était une augmentation significative ($p < 0,001$) par rapport au taux moyen (0,75 pour cent de MetHb) chez dix enfants consommant de l'eau contenant beaucoup moins de nitrate (8 mg/L en moyenne). Les auteurs ont signalé également un ralentissement des réflexes moteurs en réponse à des stimulations visuelles et auditives dans le groupe exposé aux concentrations élevées.[31]

L'interprétation des données quantitatives sur l'association entre l'ingestion de nitrate ou de nitrite et la méthémoglobinémie infantile est difficile, pour plusieurs raisons. Les données sur les concentrations de nitrate dans l'eau potable sont souvent douteuses; il en est ainsi, par exemple, lorsque les échantillons analysés sont prélevés des semaines ou des mois après la maladie aiguë, puisque la concentration de nitrate a pu changer considérablement. De plus, dans la plupart des études, l'eau consommée par les nourrissons touchés venait de puits peu profonds, très certainement contaminés par des bactéries. Ces facteurs compliquent l'interprétation des données, puisque les infections peuvent augmenter la synthèse endogène de nitrate et de nitrite. Par ailleurs, la plupart des études n'envisageaient pas d'apports additionnels de nitrate ou de nitrite. Enfin, la concentration de nitrate dans l'eau n'est qu'un des facteurs étiologiques de la méthémoglobinémie (ainsi, l'ingestion de vitamine C peut être importante[15]), et il y a de grandes variations de susceptibilité entre les individus.

Pouvoir cancérogène

Dans l'estomac humain, le nitrite peut réagir avec les composés nitrosables, comme les amides et les amines, pour former des composés N-nitrosés. Certains de ces composés sont de puissants carcinogènes chez l'animal[23,32] et ils le sont donc, sans doute, aussi chez l'humain.[33]

Les études épidémiologiques liant l'ingestion de nitrite et de nitrate au cancer de l'estomac chez l'humain sont équivoques, certaines indiquant une corrélation positive[34,35] et d'autre n'en montrant pas.[36,37]

Des preuves d'association entre l'ingestion de nitrate et l'incidence de cancer de l'estomac ont été obtenues par des études épidémiologiques descriptives au Chili (de 133 à 499 ppm dans les légumes);[36,38] en Colombie (<40 mg/L dans l'eau de puits);[39] en Angleterre (90 mg/L,[40] 25 mg/L[41] et 50 mg/L[42] dans l'eau potable); en Italie (<20 mg/L dans l'eau potable);[43] au Danemark (<30 mg/L dans l'eau potable);[44] en Hongrie (<100 mg/L dans l'eau potable);[45] et à Singapour (215 mg/jour dans les aliments).[35] Par contre, on n'a constaté aucune association entre l'ingestion de nitrate et le cancer de l'estomac dans des études épidémiologiques descriptives provenant de France (93 pour cent où l'eau potable contenait moins de 43 mg/L)[46] et du Royaume-Uni (<50 mg/L dans l'eau potable;[47] et apport total de nitrate entre 69,4 et 124,9 mg/jour, et de nitrite entre 4,67 et 7,06 mg/jour[37]).

L'exposition individuelle au nitrate n'a fait l'objet, à ce jour, d'aucune étude épidémiologique descriptive, et l'on n'a pas considéré non plus d'autres facteurs possibles comme l'ingestion de vitamine C (un inhibiteur bien connu de la réaction de nitrosation[21]), l'acidité gastrique, l'infection bactérienne coexistante et la baisse du taux de mortalité imputable au cancer de l'estomac au cours des dernières décennies.[22,47] Un examen plus attentif de certaines des études descriptives ci-dessus révèle des incohérences qui réduisent la valeur des associations positives; ainsi, la surveillance biologique, dans plusieurs études, montre des taux élevés de nitrates dans les groupes à haut risque et à faible risque.[15,36,39,44]

Il y a eu peu d'études cas-témoins (études analytiques) sur l'association entre le cancer et l'exposition au nitrate ou au nitrite. Dans une étude cas–témoins réalisée au Canada, portant sur le régime alimentaire et le cancer de l'estomac,[34] on a associé 246 cas du Manitoba, de Terre-Neuve et de la région de Toronto à 246 témoins pris au hasard dans les mêmes régions. Au moyen d'un questionnaire détaillé, on a évalué la consommation quotidienne de nitrates, de nitrites, de

vitamines, de légumes frais, de salaisons, et autres. Le nitrate alimen- taire était associé à un risque moindre de cancer de l'estomac (risque relatif [RR] = 0,66, p = 0,00002), tandis que pour le nitrite le risque était accru (RR = 1,7, p = 0,0006). Parmi les autres facteurs qui réduisaient le risque, citons la consommation de vitamine C et d'agrumes; cela pourrait expliquer la réduction du risque associée au nitrate, vu qu'il vient en grande partie de légumes verts à haute teneur en vitamine C. On n'a pas examiné l'apport de l'eau potable, on a simplement observé une légère diminution du risque chez les personnes consommant de l'eau d'un service municipal par rapport à celles consommant de l'eau d'un puits privé (RR = 0,86, p = 0,03).

Lors d'une étude cas–témoins sur les lésions précurseur du cancer de l'estomac dans une population noire à haut risque du sud de la Louisiane, on a constaté que les concentrations élevées de nitrate dans les sécrétions gastriques étaient associées aux lésions les plus graves dans une population, alors que c'était l'inverse dans une autre.[48] Les auteurs avançaient que ce phénomène pouvait être attribuable à la différence d'origine du nitrate : dans la première population il venait principalement de l'eau potable, alors que dans la seconde il venait de fruits frais et de légumes verts, lesquels auraient un effet protecteur.

Aucune étude chronique réalisée chez l'animal n'a permis d'établir que le nitrate est cancérogène.[12,49] Les résultats des études animales sur le pouvoir cancérogène du nitrite sont contradictoires. À la suite d'un examen des études de cancérogénicité chez l'animal effectuées jusqu'en 1980 (la plupart jugées inadéquates), la National Academy of Sciences des États-Unis a estimé qu'il n'y avait pas suffisamment de preuves pour conclure que le nitrate ou le nitrite pouvait être cancérogène.[12]

Plusieurs études chez le rat, au cours desquelles on avait administré du nitrite de sodium dans les aliments ou l'eau potable, ont montré une incidence accrue de tumeurs,[50,51] tandis que d'autres n'ont pas permis d'établir de lien positif entre l'ingestion de nitrites et l'incidence de tumeurs.[49,52] Ainsi, on a observé une faible, mais statistiquement significative, augmentation de papillomes spinocellulaires du préestomac chez huit (18 pour cent) des 45 rats MRC Wistar ayant reçu 3 000 mg/L de nitrite de sodium dans l'eau potable pendant au moins un an, et conservés jusqu'à leur mort; deux (2 pour cent) seulement des 91 rats témoins ont montré de telles tumeurs.[50] Des tumeurs bénignes du foie ont également été induites chez des rats Wistar mâles ayant reçu 800 et 1 600 mg/kg de nitrite de sodium dans les aliments (ce qui correspondait environ à 40 et 80 mg/kg p.c.) pendant 92 semaines; à la fin de la période, l'incidence de tumeurs (5/19) dans le groupe ayant reçu la plus forte dose accusait une différence statistiquement significative ($p < 0,05$) par rapport à celle (0/19) du groupe témoin. Il faut noter que cette étude ne portait que sur un nombre limité d'animaux du même sexe.[51]

Par contre, dans deux études où l'on a administré du nitrite de sodium à des rats F344, dans leur eau potable, pendant deux ans, à raison de 1 250 ou 2 500 mg/L, et du nitrate de sodium, dans les aliments, à des taux de 2,5 ou 5 pour cent, on a observé un effet protecteur significatif; l'incidence de tumeurs a diminué chez les femelles recevant les doses élevées de nitrite par rapport aux témoins et l'incidence de leucémies à cellules mononucléaires étaient moindre dans les groupes expérimentaux des deux études en question. Bien que l'on ait constaté des tumeurs dans tous les groupes, y compris les groupes témoins, elles ne semblaient pas être liées à la dose.[49] Lors d'une étude où l'on a administré du nitrite de sodium à des rats mâles F344 à des taux de 0,2 ou 0,5 pour cent dans les aliments pendant un maximum de 115 semaines, on a observé une réduction de l'incidence et de la survenue de tumeurs (lymphômes, leucémies et tumeurs du tissu testiculaire interstitiel) qui était fonction de la dose et qui était liée de la même façon au poids corporel.[52]

Pouvoir mutagène

Le nitrate n'est pas mutagène pour les bactéries et les cellules de mammifères *in vitro*.[26] On n'a pas constaté d'association entre la contamination de l'eau potable par le nitrate et la fréquence d'échange de chromatides soeurs dans les lymphocytes périphériques chez l'humain.[53] Des aberrations chromosomiques ont été observées dans la moelle osseuse de rats après l'ingestion de nitrate, mais elles pourraient provenir de la formation exogène de composés N-nitrosés.[26]

Selon certaines indications, le nitrite ou le produit des réactions de nitrosation seraient mutagènes. Le nitrite de sodium a induit des lésions cytogénétiques *in vivo* chez le rat, la souris et le lapin, et *in vitro* dans des cellules BSC-1 et HeLa.[54] Des sécrétions gastriques d'un adulte normal à jeun, additionnées de nitrite à un taux presque 30 fois supérieur à celui que l'on peut obtenir après un repas riche en nitrite, ont provoqué des mutations de la souche TA1537 de ***Salmonella typhimurium***.[55] On a également constaté lors d'expériences sur des cellules d'embryons de hamsters dorés de Syrie que le nitrite était un mutagène transplacentaire.[56]

Effets sur la reproduction et tératogénicité

Les résultats d'une récente étude australienne sur 218 paires cas–témoins semblaient indiquer la possibilité d'une association entre la concentration estimée de nitrate dans l'eau consommée pendant la grossesse et les malformations congénitales. On

mentionnait que le risque d'avoir un enfant atteint de malformation était trois fois plus grand pour les femmes buvant de l'eau contenant de 5 à 15 mg/L de nitrate; ce risque passait à quatre fois lorsque la concentration dépassait 15 mg/L.[57] On peut cependant douter de l'exactitude des estimations de la concentration de l'eau en nitrate qui ont été faites pour cette étude.[58] De plus, l'augmentation du risque pour toutes les malformations observées, semble nuire à l'hypothèse voulant que le nitrate soit responsable. Par ailleurs, les constatations n'ont pas été confirmées par les résultats préliminaires d'une étude épidémiologique et écologique dans l'est de l'Angleterre[59] et d'une étude cas–témoins au Nouveau-Brunswick.[60] Dans cette dernière étude, les concentrations de nitrate dans l'eau ne montraient pas d'association statistique avec les anomalies congénitales du système nerveux central. Bien que la direction de l'association causale (RR = 1,04, 1,22 et 2,30 pour l'exposition à des doses de 1,25, 6,25 et 26 mg/L, respectivement) ait été la même que dans l'étude australienne, cette association n'était pas aussi forte.

Aucun effet tératogène du nitrite n'a été observé après l'administration de 80 mg/kg p.c. au jour 15 de la gestation chez des rates[61] ni après l'administration de 80 ou 110 mg/kg p.c. chez la souris pendant la gestation.[62] Toutefois, la progéniture a été affectée, puisque l'on a constaté une diminution de la taille de la portée, de la survie périnatale et du poids des animaux à peine sevrés après l'administration de 1 g/L de nitrite de sodium dans l'eau potable, avant et pendant la gestation chez la souris.[63] On a constaté des augmentations passagères du taux de MetHb et une altération de la fonction motrice chez les souriceaux à peine sevrés de mères exposées à 110 mg/kg p.c. de nitrite de sodium pendant la gestation.[62]

Autres effets

Les résultats d'études préliminaires indiquent que des effets comportementaux pourraient être associés à l'ingestion de nitrate dans l'eau potable; l'étude de cet aspect mérite d'être plus poussée. Les résultats d'une étude limitée, effectuée par l'ancienne Union soviétique sur un nombre limité de sujets, indiquent que les réflexes moteurs conditionnés de 39 enfants, dont l'eau consommée contenait environ 105 mg/L de nitrate, étaient significativement plus lents que ceux de 20 enfants ayant consommé de l'eau moins riche en nitrate (environ 8 mg/L).[31] On a observé de faibles modifications de la vigilance perceptive chez 20 femmes adultes ayant reçu une dose sublinguale de nitrate de sodium (0,1 mL contenant 22 500 ppm).[64]

On a signalé une réduction significative de l'activité motrice globale chez des souris ayant reçu de l'eau qui contenait 1 500 ou 2 000 mg/L de nitrite de sodium, ainsi que des changements électriques irréversibles dans le cerveau de rats après une exposition chronique à 100 mg/L de nitrate de sodium.[25]

Classification et évaluation

Bien que l'on ait observé une association entre la présence de nitrate ou de nitrite dans l'eau potable et le cancer de l'estomac dans certaines études épidémiologiques et analytiques effectuées à ce jour, personne n'est parvenu à des conclusions solides sur la causalité, en raison des limitations des données disponibles. On s'inquiète cependant de l'augmentation du risque de cancer chez les humains, du fait que le nitrite dérivant du nitrate peut réagir avec certains aliments ***in vivo*** pour former des composés N-nitrosés cancérogènes. Les études animales sur l'exposition chronique n'ont pas permis d'établir que le nitrate était cancérogènes; les résultats d'études similaires avec le nitrite sont équivoques. Le couple nitrate/nitrite a donc été classé dans le Groupe IIIA (substances possiblement cancérogènes pour l'homme) bien que les éléments de preuve soient faibles.

Pour les composés du Groupe IIIA, l'apport quotidien acceptable (AQA) est obtenu par la division de la dose sans effet nocif observé (DSENO) ou de la plus faible dose avec effet nocif observé (PFDENO) par des facteurs appropriés d'incertitude.

L'effet critique associé à l'ingestion de nitrate ou de nitrite dans l'eau potable est la méthémoglobinémie qui exige la présence de nitrite. La sous-population la plus sensible est celle des nourrissons de moins de trois mois.

Il est difficile d'établir une DSENO ou la PFDENO pour la méthémoglobinémie infantile, en raison, comme on l'a dit plus haut, des difficultés d'interprétation des données. Bien que les données sur les concentrations de nitrate dans l'eau associées à la méthémoglobinémie soient souvent inexactes, on peut néanmoins conclure que, dans la plupart des cas, la méthémoglobinémie infantile est associée à l'ingestion d'eau potable renfermant une concentration de nitrate supérieure à 100 mg/L; c'est la valeur que l'on prendra comme PFDENO. Bien que l'on ait observé, dans deux études réalisées en Hongrie,[15] que des taux élevés de MetHb pouvaient exister avec des concentrations ne dépassant pas 40 mg/L, il s'agissait dans la plupart des cas de puits privés, très susceptibles d'être contaminés par des bactéries capables d'accroître considérablement la conversion du nitrate en nitrite.

Des augmentations des taux de MetHb subcliniques (<10 pour cent) ont été signalées chez des nourrissons à des concentrations de nitrate dans l'eau aussi faibles que 20 mg/L;[30] toutefois, cette étude a été menée dans un pays en voie de développement, où la contamination bactérienne de l'eau potable est probable et où les conditions alimentaires sont différentes de celles du

Canada. De plus, une telle association n'a pas été observée dans d'autres études sur des nourrissons consommant de l'eau contenant des concentrations plus élevées de nitrate (p. ex., de 50 à 90 mg/L).[25] L'importance de ces taux subcliniques de MetHb durant la petite enfance et l'enfance demeure incertaine.[15]

Une étude ancienne, effectuée aux États-Unis, indiquait qu'aucun cas de méthémoglobinémie n'avait été signalé lorsque l'eau de consommation contenait moins de 45 mg/L de nitrate.[28] C'est la valeur que l'on prendra comme DSENO, d'autant plus qu'elle est conforme à celle que proposent d'autres études (de 40 à 50 mg/L).[15]

Conclusion

D'après les données disponibles, on recommande ou confirme une concentration maximale acceptable (CMA) de nitrate dans l'eau potable de 45 mg/L (ce qui est équivalent à 10 mg/L d'azote de nitrate). Cette valeur est fondée sur la DSENO de 45 mg/L pour la méthémoglobinémie infantile observée dans une population d'Amérique du Nord.

Nous n'avons pas jugé nécessaire d'appliquer un facteur d'incertitude à cette valeur pour un certain nombre de raisons : la DSENO s'applique au sous-groupe de population le plus susceptible ou le plus sensible (les nourrissons de moins de trois mois alimentés au biberon) et protégera donc l'ensemble de la population; la plupart des nourrissons ne montrent des signes de toxicité que lorsque l'on atteint la PFDENO (qui est environ le double de la DSENO); on a pu constater que de nombreux autres facteurs (p. ex., l'apport de vitamine C) jouaient un rôle important dans l'étiologie des maladies liées au nitrate ou au nitrite; et de nombreuses études ont omis de prendre en considération des facteurs comme la contamination bactérienne de l'eau potable, qui pourrait avoir été à l'origine de la méthémoglobinémie observée aux concentrations plus élevées. Ces mêmes facteurs alimentaires et environnementaux sont importants dans la conversion du nitrate en nitrite et peut-être dans la production de composés N-nitrosés cancérogènes à partir de nitrite.

Bien que la recommandation soit basée principalement sur le groupe le plus sensible (c.-à-d. les nourrissons), on considère prudent de minimiser l'exposition au nitrate de l'ensemble de la population, vu l'association qui semble exister dans plusieurs populations entre le cancer de l'estomac et des concentrations modérées de nitrate dans l'eau potable. Elle est donc considérée comme applicable aux enfants et aux adultes.

Le nitrite est directement toxique et il est produit par conversion endogène de 5 à 10 pour cent du nitrate. On estime que la puissance active relative du nitrite par rapport au nitrate est de 10 pour 1 (sur une base molaire) en ce qui concerne la méthémoglobinémie,[65] et il y a certainement lieu d'appliquer un facteur d'incertitude de 10 à la DSENO du nitrate pour obtenir une recommandation pour le nitrite. Par conséquent, on recommande un maximum de 3,2 mg/L de nitrite lorsqu'on le dose séparément du nitrate.

Références bibliographiques

1. Beatson, C.G. Methaemoglobinaemia—Nitrates in drinking water. Environ. Health, 86: 31 (1978).

2. Agriculture Canada. Canadian fertilizer consumption, shipments and trade, 1990/1991. Direction générale des politiques, Ottawa (1991).

3. Adam, J.W.H. Health aspects of nitrate in drinking-water and possible means of denitrification (literature review). Water SA, 6: 79 (1980).

4. Egboka, B.C.E. Nitrate contamination of shallow groundwaters in Ontario, Canada. Sci. Total Environ., 35: 53 (1984).

5. Organisation mondiale de la santé. Analytical and water treatment methods for health-based guideline values. Report on a WHO consultation, Medmenham, U.K., 27–29 January. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1992).

6. Environment New Brunswick. Chemistry of municipal water supplies in New Brunswick. Internal Report D83-01, Fredericton (1983).

7. Nova Scotia Department of Health. Chemical quality. Municipal water supplies. Halifax (1982).

8. Ecobichon, D.J., Allen, M. et Hicks, R. The contamination of groundwater by agrochemicals as determined by a well water quality study in Carleton County: a report, 1984–1985. New Brunswick Department of Health, Fredericton, juin (1985).

9. Liebscher, H., Hii, B. et McNaughton, D. Nitrate and pesticide contamination of ground water in the Abbotsford aquifer, south-western British Columbia. Direction générale des eaux intérieures, Environnement Canada, Vancouver (1992).

10. Kjartanson, K. Note de service au Dr. P. Toft, ministère de la Santé nationale et du Bien-être social en date du 2 juin, de K. Kjartanson, Environmental Management, Manitoba Environment and Workplace Safety and Health (1986).

11. Corre, W.J. et Breimer, T. Nitrate and nitrite in vegetables. Centre for Agricultural Publishing and Documentation, Wageningen (1979).

12. Committee on Nitrite and Alternative Curing Agents in Food. The health effects of nitrate, nitrite, and N-nitroso compounds. National Research Council, National Academy Press, Washington, D.C. (1981).

13. U.S. Environmental Protection Agency. Nitrate and nitrite. Proposed rules. Fed. Regist., 50(219): 48972 (1985).

14. Choi, B.C.K. N-nitroso compounds and human cancer: a molecular epidemiologic approach. Am. J. Epidemiol., 121(5): 737 (1985).

15. Organisation mondiale de la santé. Health hazards from nitrates in drinking-water. Report on a WHO meeting. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen (1985).

16. Environnement Canada. National Air Pollution Surveillance (NAPS) annual summary 1990. Service de la protection de l'environnement. Rapport EPS 7/AP/23 (1992).

17. American Water Works Association/American Public Health Association/Water Pollution Control Federation. Standard methods for the examination of water and wastewater. 17e édition. American Public Health Association, Washington, DC (1989).

18. Ministère de la Santé nationale et du Bien-être social. Recommandations pour la qualité de l'eau potable au Canada : manuel pratique sur la production d'eau potable. Plan de travail. Ottawa (1991).

19. U.S. Environmental Protection Agency. National primary drinking water regulations—unregulated contaminants monitoring and synthetic organic chemicals and inorganic chemicals. Fed. Regist., 56(20): 3526 (1991).

20. Lauch, R.P. et Guter, G.A. Ion exchange for the removal of nitrate from well water. J. Am. Water Works Assoc., 78(5): 256 (1986).

21. Hartman, P.E. Review: putative mutagens and carcinogens in foods. 1. Nitrate/nitrite ingestion and gastric cancer mortality. Environ. Mutagen., 5: 111 (1983).

22. Turek, B., Hlavsova, D., Tucek, J., Waldman, J. et Cerna, J. The fate of nitrates and nitrites in the organism. IARC Sci. Publ., 31: 625 (1980).

23. Broitman, S.A., Velez, H. et Vitale, J.J. A possible role of iron deficiency in gastric cancer in Colombia. Adv. Exp. Med. Biol., 135: 155 (1981).

24. Green, L.C., Tannenbaum, S.R. et Fox, J.G. Nitrate in human and canine milk. N. Engl. J. Med., 306: 1367 (1982).

25. Shuval, H.I. et Gruener, N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. Am. J. Public Health, 62: 1045 (1972).

26. Speijers, G.J.A., Van Went, G.F., Van Apeldoorn, M.E., Montizaan, G.K., Janus, J.A., Canton, J.H., Van Gestel, C.A.M., Van der Heijden, C.A., Heijna-Merkus, E., Knaap, A.G.A.C., Luttik, R. et De Zwart, D. Integrated criteria document nitrate. Appendix to Report No. 758473012, National Institute of Public Health and Environmental Protection, Bilthoven, Pays-Bas (1989).

27. Craun, G.F., Greathouse, D.G. et Gunderson, D.H. Methaemoglobin levels in young children consuming high nitrate well water in the United States. Int. J. Epidemiol., 10: 309 (1981).

28. Walton, R. Survey of literature relating to infant methaemoglobinaemia due to nitrate-contaminated water. Am. J. Public Health, 41: 986 (1951).

29. Shearer, L.A., Goldsmith, J.R., Young, C., Kearns, O.A. et Tamplin, B.R. Methemoglobin levels in infants in an area with high nitrate water supply. Am. J. Public Health, 62: 1174 (1972).

30. Super, M., de V. Heese, H., MacKenzie, D., Dempster, W.S., du Plessis, J. et Ferreira, J.J. An epidemiological study of well-water nitrates in a group of South West African/Namibian infants. Water Res., 15: 1265 (1981).

31. Petukhov, N.I. et Ivanov, A.V. Investigation of certain psycho-physiological reactions in children suffering from methemoglobinemia due to nitrates in water. Hyg. Sanit., 35: 29 (1970).

32. Hathcock, J.N. Nutritional toxicology. Vol. 1. Academic Press, New York, NY (1982).

33. Fraser, P. Nitrates: epidemiological evidence. IARC Sci. Publ., 65: 183 (1985).

34. Risch, H.A., Jain, M., Choi, N.W., Fodor, J.G., Pfeiffer, C.J., Howe, G.R., Harrison, L.W., Craib, K.J.P. et Miller, A.B. Dietary factors and the incidence of cancer of the stomach. Am. J. Epidemiol., 122: 947 (1985).

35. Dutt, M.C., Lim, H.Y. et Chew, R.K.H. Nitrate consumption and the incidence of gastric cancer in Singapore. Food Chem. Toxicol., 25(7): 515 (1987).

36. Armijo, R., Gonzalez, A., Orellana, M., Coulson, A.H., Sayre, J.W. et Detels, R. Epidemiology of gastric cancer in Chile: 2. Nitrate exposure and stomach cancer frequency. Int. J. Epidemiol., 10: 57 (1981).

37. Forman, D., Al-Dabbagh, S. et Doll, R. Nitrates, nitrites and gastric cancer in Great Britain. Nature, 313: 620 (1985).

38. Armijo, R., Orellana, M., Medina, E., Coulson, A.H., Sayre, J.W. et Detels, R. Epidemiology of gastric cancer in Chile: 1. Case–control study. Int. J. Epidemiol., 10: 53 (1981).

39. Cuello, C., Correa, P., Haenszel, W., Gordillo, G., Brown, C., Archer, M. et Tannenbaum, S. Gastric cancer in Colombia. 1. Cancer risk and suspect environmental agents. J. Natl. Cancer Inst., 57: 1015 (1976).

40. Hill, M.J., Hawksworth, G.M. et Tattersall, G. Bacteria, nitrosamines and cancer of the stomach. Br. J. Cancer, 28: 562 (1973).

41. Fraser, P. et Chilvers, C. Health aspects of nitrate in drinking water. Sci. Total Environ., 18: 103 (1981).

42. Clough, P.W.L. Nitrates and gastric carcinogenesis. Minerals Environ., 5: 91 (1983).

43. Gilli, G., Corrao, G. et Favilli, S. Concentrations of nitrates in drinking water and incidence of gastric carcinomas: first descriptive study of the Piemonte Region, Italy. Sci. Total Environ., 34: 35 (1984).

44. Jensen, O.M. Nitrate in drinking water and cancer in Northern Jutland, Denmark, with special reference to stomach cancer. Ecotoxicol. Environ. Saf., 6: 258 (1982).

45. Juhasz, L., Hill, M.J. et Nagy, G. Possible relationship between nitrate in drinking water and incidence of stomach cancer. IARC Sci. Publ., 31: 619 (1980).

46. Vincent, P., Dubois, G. et Leclerc, H. Nitrate in drinking water and cancer mortality. Epidemiological study in the north of France. Rev. Épidémiol. Santé Publique, 31: 199 (1983).

47. Beresford, S.A.A. Is nitrate in the drinking water associated with the risk of cancer in the urban UK? Int. J. Epidemiol., 14: 57 (1985).

48. Fontham, E., Zavala, D., Correa, P., Rodriguez, E., Hunter, F., Haenszel, W. et Tannenbaum, S.R. Diet and chronic atrophic gastritis: a case–control study. J. Natl. Cancer Inst., 76: 621 (1986).

49. Maekawa, A., Ogiu, T., Onodera, H., Furuta, K., Matsuoka, C., Ohno, Y. et Odashima, S. Carcinogenicity studies of sodium nitrite and sodium nitrate in F-344 rats. Food Chem. Toxicol., 20: 25 (1982).

50. Mirvish, S.S., Bulay, O., Runge, R.G. et Patil, K. Study of the carcinogenicity of large doses of dimethylnitramine, N-nitroso-L-proline, and sodium nitrite administered in drinking water to rats. J. Natl. Cancer Inst., 64: 1435 (1980).

51. Aoyagi, M., Matsukura, N., Uchida, E., Kawachi, T., Sugimura, T., Takayama, S. et Matsui, M. Induction of liver tumors in Wistar rats by sodium nitrite given in pellet diet. J. Natl. Cancer Inst., 65: 411 (1980).

52. Grant, D. et Butler, W.H. Chronic toxicity of sodium nitrite in the male F344 rat. Food Chem. Toxicol., 27(9): 565 (1989).

53. Kleinjans, J.C.S., Albering, H.J., Marx, A., van Maanen, J.M.S., van Agen, B., ten Hoor, F., Swaen, G.M.H. et Mertens, P.L.J.M. Nitrate contamination of drinking water: evaluation of genotoxic risk in human populations. Environ. Health Perspect., 94: 189 (1991).

54. Luca, D., Luca, V., Cotor, F. et Rileanu, L. *In vivo* and *in vitro* cytogenetic damage induced by sodium nitrite. Mutat. Res., 189: 333 (1987).

55. Gatehouse, D.G. et Tweats, D.J. Mutagen formation after the addition of nitrite to normal human gastric juice. Carcinogenesis, 3: 597 (1982).

56. Inui, N., Nishi, Y., Taketomi, M. et Mori, M. Transplacental action of sodium nitrite on embryonic cells of Syrian golden hamster. Mutat. Res., 66: 149 (1979).

57. Dorsch, M.M., Scragg, R.K.R., McMichael, A.J., Baghurst, P.A. et Dyer, K.F. Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case–control study. Am. J. Epidemiol., 119: 473 (1984).

58. Arbuckle, T.E., Hewitt, D. et Sherman, G.J. Re: "Congenital malformations and maternal drinking water supply in rural South Australia: a case–control study." Am. J. Epidemiol., 124: 344 (1986).

59. Fraser, P. Communication personnelle. Epidemiological Monitoring Unit, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, R.-U. (1987).

60. Arbuckle, T.E. Water nitrates and CNS birth defects in New Brunswick 1973–1983. Thèse M.Sc., Université de Toronto, Toronto, septembre (1986).

61. Khera, K.S. Reduction of teratogenic effects of ethylenethiourea in rats by interaction with sodium nitrite *in vivo*. Food Chem. Toxicol., 20: 273 (1982).

62. Kinoshita, S. Effects of sodium nitrite administered to the pregnant mice on the motor function of their weanlings. Nippon Koshu Eisei Zasshi, 29: 510 (1982).

63. Anderson, L.M., Giner-Sorolla, A., Ebeling, D. et Budinger, J.M. Effects of imipramine, nitrite, and dimethylnitrosamine on reproduction in mice. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 19: 311 (1978).

64. Rotton, J., Tikofsky, R.S. et Feldman, H.T. Behavioral effects of chemicals in drinking water. J. Appl. Psychol., 67: 230 (1982).

65. Organisation mondiale de la santé. WHO guidelines for drinking-water quality. Vol. 2. Health criteria and other supporting information. Genève (sous presse).